doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.022

高原寒环境暴露对急进入高原健康人群肾功能的影响 *

肖燎原[1#] 林忠捷[2#] 张 萌[1] 高 健[1] 李 芸[1] 王潼涵[1] 席春生[1△]

(1 联勤保障部队第 940 医院肾内科 甘肃 兰州 730000 ;2 海军南部战区第二医院肾内科 海南 三亚 572000)

摘要 目的:探讨高原低压低氧寒环境对急进高原的平原健康人群肾功能的影响。**方法:**选取 30 例长期居住兰州地区急进高原(海拔 3300 米、日平均气温 -4 度)健康人群,对比分析所有受试者进驻高原前和进驻高原后第 24 h、72 h、7 天、14 天、28 天尿 IL-18(白介素 -18)、尿 NAGL(中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白)、尿 KIM-1(肾损伤因子 -1)及血肌酐水平的变化。**结果:**共 28 人完成全部 6 次尿液及血标本采集并检测，其中 2 名女性因某次采集点处于月经期剔除，其中男性 17 人、女性 11 人，平均年龄 26.8± 3.2 岁(男性 28.3± 4.2 岁,女性 24.8± 2.6 岁)。进入高原前和进驻高原后第 24 h、72 h、7 天、14 天、28 天尿 IL-18 检测值分别为 3.62± 0.32 ng/L、11.20± 0.65 ng/L(P<0.001,较进入前组比较)、6.32± 0.46 ng/L(P<0.001)、4.36± 0.68 ng/L(P<0.05)、3.58± 0.71 ng/L、3.32± 0.46 ng/L;尿 NAGL 水平分别为 0.126± 0.20 μg/L、0.513± 0.003 μg/L(P<0.001)、0.116± 0.006 μg/L、0.009± 0.001 μg/L、0.121± 0.010μg/L、0.632± 0.009 μg/L; 尿 KIM-1 水平分别为 2.61± 0.22 ng/L、18.20± 0.69 ng/L (P<0.001)、6.32± 0.46 ng/L(P<0.001)、6.36± 0.68 ng/L(P<0.001)、2.58± 0.31 ng/L、2.32± 0.26 ng/L;血肌酐水平分别为 61.0± 9.16 μmol/L、58.5± 8.13 μmol/L、80.3± 10.38 μmol/L(P<0.05)、76.5± 12.04 μmol/L(P<0.05)、62. 6± 10.14 μmol/l、62.3± 8.18 μmol/L。**结论:**急进高原健康入群早期肾功能有改变,其中尿 IL-18、尿 KIM-1、尿 NAGL 水平较血肌酐水平变化更早、更敏感。

关键词:高原寒环境;尿 IL-18(白介素 -18);尿 NAGL(中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白);尿 KIM-1(肾损伤因子 -1);血肌酐

中图分类号:R692;R135.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-102-04

Impact of High Altitude Cold Environment on the Renal Function of Healthy Population*

XIAO Liao-yuan[1#], LIN Zhong-jie[2#], ZHANG Meng[1], GAO Jian[1], LI Yun[1], WANG Jin-han[1], XI Chun-sheng[1Δ]

(1 The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese Peoole's Liberation Army Nephrology department, Lanzhou, Gansu, 730000, China; 2 The Second Nanal Hospital of Southern Theater Command, Nephrology department, Sanya, Hainan, 572000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of high altitude and low oxygen cold environment on the levels of renal function in healthy Population. **Methods:** 30 healthy people living in Lanzhou area who radical into the plate (3300 meters above sea level and -4 degrees Celsius daily mean temperature) were selected and compared. All subjects were entered the plateau before and after 24h, 72h, 7d, 14d and 28d. Urinary IL-18, urine NAGL, urinary KIM-1 and Scr were measured. **Results:** A total of 28 people completed all six urine and blood samples were collected and tested, of which two women removed due to a collection of points in a menstrual period. Including 17 males and 11 females, the average age was 26.8 ± 3.2 years (male 28.3 ± 4.2 years, 24.8 ± 2.6 years). The levels of urinary IL-18 were 3.62± 0.32 ng/L, 11.20± 0.65 ng/L(P<0.001), 6.32± 0.46 ng/L(P<0.001), 4.36± 0.68 ng/L(P<0.05), 3.58± 0.71 ng/L, 3.32± 0.46 ng/L at before and after entering the plateau 24 h, 72 h, 7 d, 14 d and 28 d. The levels of urinary NAGL were 0.126± 0.20 μg/L, 0.513± 0.003 μg/L (P<0.001), 0.116± 0.006 μg/L, 0.009± 0.001 μg/L, 0.121± 0.010 μg/L, 0.632± 0.009 μg/L at before and after entering the plateau 24 h, 72 h, 7 d, 14 d and 28d. The levels of urinary KIM-1 were 2.61± 0.22 ng/L, 18.20± 0.69 ng/L (P<0.001), 6.32± 0.46 ng/L (P<0.001), 6.36± 0.68 ng/L(P<0.001), 2.58± 0.31ng/L, 2.32± 0.26 ng/L at before and after entering the plateau 24 h, 72 h, 7 d, 14 d and 28 d, The levels of serum creatinine (Scr) were 61.0± 9.16 μmol/L, 58.5± 8.13 μmol/L, 80.3± 10.38 μmol/L (P<0.05), 76.5± 12.04 μmol/L (P<0.05), 62.6± 10.14 μmol/L 62.3± 8.18 μmol/L before and at 24 h, 72 h, 7 d, 14 d and 28 d after entering the plateau. **Conclusions:** The renal function of healthy Population who rapidly entered the high altitude cold environment was severely damaged, and the urine IL-18, KIM-1, NAGL levels changed early and were more sensitivity than Serum creatinine.

Key words: High Altitude Cold Environment; Urinary IL-18; Urinary NAGL; Urinary KIM-1; Serum creatinine

Chinese Library Classification(CLC): R692; R135.6 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)01-102-04

---

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81170633)

为共同第一作者

作者简介:肖燎原(1986-),博士研究生,主治医师,研究方向:肾脏病临床与基础研究,E-mail:512435157@qq.com;

林忠捷(1988-),博士研究生,主治医师,研究方向:肾脏病临床与基础研究,E-mail:mr-lionjya@163.com

△ 通讯作者:席春生,副主任医师,研究方向:肾脏病,E-mail:chunshxi@sina.com

(收稿日期:2019-04-26 接受日期:2019-05-22)

前言

长期平原居住人群由平原急进高海拔(>3000 m)地区时极易发生高原反应,发生率高达 45%-85%,以青壮年居多,并随着海拔升高,高原反应发生率逐渐升高[1-3]。因高原低压低氧寒冷环境而在数小时至数天内出现头痛、食欲减退、恶心、呕吐、疲乏无力等临床症候群称为急性高原病 (acute mountain sickness,AMS)[4]。根据病情程度分为急性轻型高原病和急性重型高原病,急性重型高原病包括高原肺水肿和高原脑水肿[5]。除肺、脑外,肾是最易受低压低氧损害的器官[6-8]。本试验旨在探讨高原低压低氧寒冷环境对平原健康人群急进高原后肾功能的影响,并评价其敏感性。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 30 例长期居住兰州地区健康人群,其中 28 例完成全标本采集并检测,其中男性 17 例、女性 11 例,平均年龄 26.8± 3.2 岁(男性 28.3± 4.2 岁,女性 24.8± 2.6 岁),体重 63.24 ± 8.72 (44.7-73.4) kg。受试者于 2017 年 9 月摩托化进入格尔木大干沟地区(海拔 3300 m 左右),均为首次进入高原地区,进驻高原前体检确定健康且无高血压病史。

1.2 方法

所有受试者于急进高原前 7 天及进驻高原后第 24 h、72 小时、7 天、14 天及 28 天晨起空腹采肘静脉血及第二次尿标本。比较 6 个时间点的尿 IL-18、尿 NAGL、尿 KIM-1 及血肌酐与肾小球滤过率,肾小球滤过率用 Epi 公式估算。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数± 标准差表示,组间比较用单因素方差分析,进一步两组间比较采用 SNK-q 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者不同时点尿 IL-18 水平的变化

受试者进入高原前、第 24 h、72h、7 天、14 天、28 天尿 IL-18 水平分别为 3.62± 0.32 ng/L、11.20± 0.65 ng/L($P<0.001$,较进入前组比较)、6.32± 0.46 ng/L ($P<0.001$)、4.36± 0.68 ng/L ($P<0.05$)、3.58± 0.71 ng/L、3.32± 0.46 ng/L,详见表 1。

2.2 受试者不同时点尿 NAGL 水平的变化

受试者进入高原前、第 24 h、72 h、7 天、14 天、28 天尿 NAGL 水平分别为 0.126± 0.20 μg/L、0.513± 0.003 μg/L($P<0.001$)、0.116± 0.006 μg/L、0.009± 0.001 μg/L、0.121± 0.010 μg/L、0.632± 0.009 μg/L,详见表 1。

2.3 受试者不同时点尿 KIM-1 水平的变化

受试者进入高原前、第 24 h、72 h、7 天、14 天、28 天尿 KIM-1 水平分别为 2.61± 0.22 ng/L、18.20± 0.69 ng/L($P<0.001$)、6.32 ± 0.46 ng/L ($P<0.001$)、6.36 ± 0.68 ng/L ($P<0.001$)、2.58± 0.31 ng/L、2.32± 0.26 ng/L,详见表 1。

2.4 受试者不同时点血肌酐水平的变化

受试者进入高原前、第 24 h、72 h、7 天、14 天、28 天血肌酐水平分别为 61.0± 9.16 μmol/L、58.5± 8.13 μmol/L、80.3± 10.38 μmol/L ($P<0.05$)、76.5± 12.04 μmol/L ($P<0.05$)、62.6± 10.14 μmol/L、62.3± 8.18 μmol/L,详见表 1。

2.5 受试者不同时点肾小球率过滤估算值的变化

受试者进入高原前、第 24 h、72 h、7 天、14 天、28 天肾小球率过滤估算值分别为 130.1± 16.16 μmol/L、132.8± 16.6 6 μmol/L、115.9 ± 11.31 μmol/L、118.9 ± 12.04 μmol/L、127.7± 13.71 μmol/L、128.4± 13.84 μmol/L,详见表 1。

表 1 受试者不同时间点 uIL-18、uNAGL、uKIM-1、Scr 测量值及 eGFR 值的变化

Table 1 Changes of uIL-18, uNAGL, uKIM-1, Scr levels and eGFR estimated values at different time points of the subjects

	pre-entry	24h	72h	7d	14d	28d
u-IL-18	3.62± 0.32	11.20± 0.65*	6.32± 0.46*	4.36± 0.68▲	3.58± 0.71	3.32± 0.46
u-NAGL	0.126± 0.200	0.513± 0.003*	0.116± 0.006	0.09± 0.001	0.121± 0.010	0.132± 0.009
u-KIM-1	2.61± 0.22	18.20± 0.69*	6.32± 0.46*	3.36± 0.68*	2.58± 0.31	2.32± 0.26
Scr	61.0± 9.16	58.5± 8.13	80.3± 10.38▲	76.50± 12.04▲	62.6± 10.14	62.3± 8.18
eGFR	130.1± 16.16	132.8± 16.66	115.9± 11.31*	118.9± 12.04▲	127.7± 13.71	128.4± 13.84

注:与进入前组比较,＊表示 $P<0.001$、▲表示 $P<0.05$。

Note: Compared with the pre-entry group, * means $P < 0.001$, ▲ means $P < 0.05$.

3 讨论

我国有长达 3500 km 的高山边防线,高原战略地位十分重要[9]。然而,高原恶劣的自然环境对人体影响极大,急进高原后因低压低氧环境暴露严重者可发生高原肺水肿、高原脑水肿等急性高原病。肾脏对低压缺氧环境亦非常敏感,但因其强大的代偿能力少见发生有临床表现的肾病症候群, 未引起临床重视。研究报道在海拔 2400 m 以上时,机体暴露在缺氧环境下,肾脏会出现一系列适应性改变,包括肾脏血流量下降、肾小球滤过率降低、体液潴留、血压上升等[10,11],可进一步加重肾脏缺氧,进而出现微量蛋白尿、肾小球源性血尿,内皮细胞功能障碍,最终导致肾小球结构和功能改变,甚至出现肾功能不全[12]。如海拔进一步增高、高强度训练等可导致肾脏急性缺血缺氧、内皮功能障碍而发生急性肾损伤 (acute kidney injury,AKI)[13],甚至危及生命。Zhou Yijiang 等报道一青年男性在海拔 5200 m 时无高血压及脱水状态下出现 AKI[14]。有报道称高原地区 AKI 发病率较高,高原高寒是发生 AKI 独立危险因素[15]。

白介素 18(IL-18)是一种前炎症因子,在近端小管分泌和被

重吸收[16]。动物实验证明 IL-18 在缺血性急性肾损伤发生后可很快在尿中被检测到[17]。临床研究显示接受同种异体肾移植手术的患者术后 24 小时尿中即可测得 IL-18 明显升高，灵敏度及特异性可高达 90%[18]。在心脏术后的患者尿中，IL-18 对 AKI 病情也有预测价值[19,20]。本研究中，28 例健康人员进入高原第一天尿 IL-18 水平从 3.62± 0.32 ng/L 上升至 11.20± 0.65 ng/L，上升幅度约 3.1 倍，然后缓慢回落，1 周左右较基数值仍有轻度升高，2 周左右至基数值左右。既往急性缺血缺氧模拟肾脏损伤后 6 h 左右，IL-18 开始升高，12h 左右到达高峰然后迅速回落。本实验因为人体测量、实验条件的缘故，时间精确性上较差。急进高原后，肾脏出现缺血缺氧性损害，第 1 天 IL-18 即大幅度升高，但是恢复至基数值较缓慢，窗口期较长，约 2 周左右。这可能与高原环境持续缺氧及人体适应性生理改变有关联，具体机制有待进一步研究。

NGAL 又称载脂蛋白 -2，是一种中性粒细胞继发性颗粒蛋白[21]，正常情况下低水平表达于人的肾脏、肺脏、胃和结肠。当肾组织上皮细胞受到缺血或毒性等损害刺激时，NGAL 在早期即被诱导大量表达[22]。Mishra 等在缺血再灌注及顺铂诱导小鼠肾损伤模型中发现 NGAL 在肾损伤后 2 h 即可在尿液中被检测到[23]。随后他又发现接受心、肺分流术的 71 例儿童患者尿液 NGAL 水平于术后 24-72 小时即上升 100%[24]。NGAL 是一种早期诊断急性肾损伤的较为特异的生物标志物，但需注意的是 NGAL 准确度易受尿路感染等因素的影响[25]。本研究中，28 名健康人员尿 NGAL 在进入高原第一天从 0.126± 0.20 μg/L 上升至 0.513± 0.003 μg/L，上升幅度约 4.1 倍，然后迅速回落至基数值左右，至第二次测量时已和基数值同一水平。可见，检测 NGAL 异常的窗口期较短，容易漏诊。既往研究显示通过急性缺血缺氧诱导肾脏损伤 2 h 左右 NGAL 开始升高，去除诱因至 12 h 甚至可以恢复正常。

肾损伤因子 -1(KIM-1)作为一种跨膜蛋白，在正常人及动物肾脏中几乎无表达[26,27]。动物模型显示药物如顺铂引起的肾毒性损害及缺血导致的肾损伤后，在近端肾小管上皮细胞处可见 KIM-1 高表达[28]。Vaidya 等[29]在顺铂致肾损伤大鼠模型中发现给药 1 天后，不同剂量组尿中 KIM-1 均明显持续升高。Han 等[30]小样本临床观察表明 KIM-1 每升高 1U，急性肾损伤的发生机率可上升 12 倍。与 NGAL 比较，KIM-1 具有更强的特异性，不易受尿路感染等其他因素的干扰[25]。本研究中，28 名健康人员尿 KIM-1 在进入高原第一天从 2.61± 0.22 ng/L 上升至 18.20± 0.69 ng/L，上升幅度约 7.0 倍，2 周左右至基数值左右。本研究中，28 名健康人员急进高原后肾脏出现缺血缺氧性损害，第一天尿 KIM-1 即大幅度升高，但是恢复至基数值较缓慢，窗口期较长，约 2 周左右。这可能与高原环境持续缺氧及人体适应性生理改变有关联，具体机制有待进一步研究。此外，血肌酐为反映肾功能的常用指标，但其敏感性欠佳。本研究中，28 名健康人员在进入高原第一天血肌酐水平无显著变化，第三天较基数值有明显升高，然后缓慢回落，至 14 d 时回落至基数值左右，与既往研究相符。

总之，本研究结果显示急进高原后健康人群早期肾脏滤过功能下降，其中新型生物标记物尿 IL-18、NAGL、KIM-1 较血肌酐更早出现改变，敏感性更强。但因本研究样本量较少，研究结果仍需大样本对照试验数据验证。

参 考 文 献(References)

[1] Gudmundsson G, Gudbjartsson T, et al. High altitude sickness review [J]. Laeknabladid, 2009, 95(6): 441-447

[2] Macinnis MJ, Koehle MS, Rupert JL, et al. Evidence for a genetic basis for altitude illness[J]. High Alt Med Biol, 2010, 11: 349-368

[3] 吴天一, 李素芝, 欧珠罗布, 等. 高原病诊断、预防和治疗指南[M]. 甘肃：兰州大学出版社, 2018: 12-26

[4] Gonzales GF. Hemoglobin and testosterone: importance on high altitude acclimatization and adaptation [J]. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2011, 28(1): 92-100

[5] Macinnis MJ, Wang P, Koehle MS, et al. The genetics of altitude tolerance：the evidence for inherited susceptibility to acute mountain sickness[J]. J Occup Environ Med, 2011, 53(12): 159-168

[6] Gao F, Liu L, Li F, et al. The levels of platelet -activating factor and nitric oxide synthase in bronchial asthma at high altitude [J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2010, 33(8): 578-581

[7] Li Y, Zhang Y, Zhang Y, et al. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness.Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness[J]. Respir Med, 2018, 145: 145-152

[8] Lopez-Pascual A, Arévalo J, Martínez JA, et al. Inverse Association Between Metabolic Syndrome and Altitude: A Cross-Sectional Study in an Adult Population of Ecuador [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 12(9): 2080-2090

[9] 吴天一. 我国高原医学研究进展[J].高原医学杂志, 2005, 15(1): 1-8

[10] Arestegui AH, Fuquay R, Sirota J, et al. High altitude renal syndrome (HARS)[J]. J Am Soc, 2011, 22(11): 1963-1968

[11] Zouboules SM, Lafave HC, O'Halloran KD, et al. Renal reactivity: acid-base compensation during incremental ascent to high altitude[J]. J Physiol, 2018[Epub ahead of print]

[12] Peter Börtsch, M.D., Erik R, et al. Acute High-Altitude Illnesses[J]. The new England Journal of medicine, 2013, 368(24): 2294-2303

[13] Pichler J, Risch L, Hefti U, et al. Glomerular filtration rate estimates decrease during high altitude expedition but increase with lake louise acute mountain sickness scores[J]. Acta Physiol, 2008, 19(2): 443-450

[14] Zhou Yijiang, Zhu Jianhua, Lin Feili, et al. Acute Kidney Injury at High Altitude [J]. High Altitude Medicine & Biology, 2016, 14(23): 183-185

[15] Hochman ME, Watt JP, Reid R, et al. The prevalence and incidence of end-stage renal disease in Native 184 American adults on the Navajo reservation[J]. Kidney Int, 2012, 71: 931-937

[16] Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1 deficient mice from ischemic acute renal failure[J]. J Clin Invest, 2011, 10(7): 1145-1152

[17] Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplan-tation[J]. Am J Transplant, 2006, 6(7): 1639-1645

[18] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit[J]. Am Soc Nephrol, 2015, 16(10): 3046-3052

[19] Hongqi Ren, Xuan Zhou, Deshu Dai, et al. Assessment of urinary

kidney injury molecule-1 and interleukin-18 in the early post-burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury[J]. BMC Nephrol, 2015, 16(4): 142-150

[20] 王军宇,张达,梅雪.尿肾损伤分子 -1 及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 对急诊危重症患者急性肾损伤的预测价值[J].中国急救医学, 2018, 38(1): 118-122

[21] Trachtman H, Christen E, Cnaan A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalcin in D+HUS: A novel marker of renal injury[J]. Pediatr. Nephrol, 2016, 21(7): 989-994

[22] Devarajan PJ, Mishra S, Supavekin LT, et al. Gene expression in early ischemic renal injury: Clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics [J]. Mol Genet Metab, 2013, 80(4): 365-376

[23] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil- gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for is-chemic renal injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 14(15): 2534-2543

[24] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiacsurgery[J]. Lancet, 2005, 36(5): 1231-1238

[25] Zhou H, Hewitt SM, Yuen PST, et al. Acute kidney injury biomarkers needs, present status and future promise [J]. NephSAP, 2006, 5(3): 63-71

[26] Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(7): 295-296

[27] Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury olecule-1: a tissue and urinary biomarker for phrotoxicant-induced renal injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2004, 28(6): F552-F563

[28] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 290(2): F517-F529

[29] Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [J]. Kidney Int, 2002, 62(9): 237-244

[30] Mai T Nguyen, Prasad Devarajan. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(6): 2151-2157

(上接第 88 页)

[19] Zhou YQ. Correlation between kidney damage and mother-fetus outcome in hypertensive disorder complicating pregnancy [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(8): 1613-1615

[20] Nobumoto E, Masuyama H, Maki J, et al. Comparison of Kidney Function between Gestational Hypertension and Preeclampsia. [J]. Acta Medica Okayama, 2017, 71(2): 161-169

[21] Sapna V, Varma BA, Dakshayani P, et al. Study of serum uric acid and creatinine in hypertensive disorders of pregnancy [J]. Int J Med Sci, 2015, 4(10): 1424-1428

[22] Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, et al. Elevated Serum Uric Acid Level Predicts Rapid Decline in Kidney Function [J].Am J Nephrol,2017, 45(4): 330-337

[23] Singh U, Solanki V, Mehrotra S, et al. An Evaluation of Applicability of Salivary Uric Acid Measurement in Preeclampsia and Normal Pregnancy and Its Correlation with Serum Uric Acid [J]. J Obstet Gynecol India, 2018, 69(7): 1-7

[24] Weissgerber TL, Milic NM, Turner ST, et al. Uric Acid:A Missing Link Between Hypertensive Pregnancy Disorders and Future Cardiovascular Disease? [J]. Mayo Clin Proceed, 2015, 90 (9): 1207-1216

[25] Yang J, Wang Y, Zhao Q, et al. Association of Serum Uric Acid with Increased Risk of Cancer among Hypertensive Chinese [J]. Int J Cancer, 2017, 141(1): 112-120

[26] Ma XY, Dai C, Zhang YM, et al. Relationship between NLRP3 gene polymorphism and elderly primary hypertension in Kazak nationality [J]. Chinese J Clin Res, 2018, 31(5): 15-18

[27] Zhu J, Zhang YM, Yu J, et al. Correlation of NLRP3 inflammasome pathway and inflammatory activation of peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension in Xinjiang Kazak[J]. J Clin Cardiol, 2015, 31(9): 993-997

[28] Ma XY, Zhang YM, Dai C, et al. Association of NLRP3 gene polymorphism with hypertension and carotid atherosclerosis in patients of Xinjiang Kazakh nationality [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2018, 20(1): 24-27

[29] A X, Li YL, Wang LY, et al. Role of Nlrp3 inflammasome in ang Ⅱ -induced hypertensive cardiac injury and fibrosis [J]. Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases, 2015, 34(6): 496-500

[30] Ning ZW, Luo XY, Wang GZ, et al. MicroRNA-21 Mediates Angiotensin II-Induced Liver Fibrosis by Activating NLRP3 Inflammasome/IL-1β Axis via Targeting Smad7 and Spry1 [J]. Antioxid Redox Sign, 2017, 27(1): 1-20